

WPI Acc No: 1991-118769/199117

XRAM Acc No: C91-051112

Alpha-amylase inhibitor contg. tea, pref. tea polyphenol -
used to prevent obesity suppress appetite and treat diabetes without side effects

Patent Assignee: MITSUI NORIN CO LTD (MITS-N)

Inventor: HARA Y; HONDA M

Number of Countries: 017 Number of Patents: 010

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
EP 423419	A	19910424	EP 90107475	A	19900419	199117	B
AU 9053195	A	19910426				199124	
CA 2014971	A	19910419				199126	
JP 3133928	A	19910607	JP 89270228	A	19891019	199129	
US 5318986	A	19940607	US 90508793	A	19900412	199422	
			US 91794820	A	19911118		
			US 92963263	A	19921019		
EP 423419	B1	19940907	EP 90107475	A	19900419	199434	
DE 69012268	E	19941013	DE 612268	A	19900419	199440	
			EP 90107475	A	19900419		
JP 3018013	B2	20000313	JP 89270228	A	19891019	200017	
CA 2014971	C	19991214	CA 2014971	A	19900419	200018	
KR 178522	B1	19990320	KR 905521	A	19900420	200043	

Priority Applications (No Type Date): JP 89270228 A 19891019

Cited Patents: 3.Jnl.Ref: US 4840966; US 4613672; US 4673530

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 423419 A 7

Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB IT LI LU NL SE

US 5318986 A 4 A61K-031/35 Cont of application US 90508793

Cont of application US 91794820

EP 423419 B1 E 5 A61K-037/64

Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB IT LI LU NL SE

DE 69012268 E A61K-037/64 Based on patent EP 423419

JP 3018013 B2 6 A61K-031/353 Previous Publ. patent JP 3133928

CA 2014971 C E A61K-031/35

KR 178522 B1 A61K-035/78

Abstract (Basic): EP 423419 A

Alpha-amylase inhibitor comprises tea as the effective ingredient.

The effective ingredient is a tea polyphenol selected from epigallocatechin or epicatechin-gallate, epigallocatechin, epicatechin, (+) catechin and its isomer, free theaflavin, theaflavin monogallate A, theaflavin monogallate B or theaflavin digallate. The inhibitor may be orally administered at a dosage of 0.1-10 (2-5) g/day, in the form of a powder, tablet or capsule. The inhibitor may be used as an additive in food, e.g. bread, noodles, cakes, biscuits and cookies, in an amt. of 0.2-1.0 wt. %.

USE/ADVANTAGE - Prevents corpulence which leads to adult and geriatric diseases, without side effects. Alpha-amylase inhibition suppresses the appetite and has a therapeutic effect for diabetes. (7pp Dwg. No. 0/0)

Title Terms: ALPHA; AMYLASE; INHIBIT; CONTAIN; TEA; PREFER; TEA; POLYPHENOL
; PREVENT; OBESITY; SUPPRESS; APPETITE; TREAT; DIABETES; SIDE; EFFECT

Derwent Class: B04; D13

International Patent Class (Main): A61K-031/35; A61K-031/353; A61K-035/78; A61K-037/64

International Patent Class (Additional): A23F-003/18; A61P-003/04;

C07D-311/62; C11B-005/00; C12N-009/99

File Segment: CPI

⑫ 公開特許公報(A) 平3-133928

⑤Int. Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号 ⑬公開 平成3年(1991)6月7日
 A 61 K 31/35 ACN 7475-4C
 A 23 F 3/18 6946-4B
 A 61 K 31/35 AED C 8412-4C
 35/78 ACR
 AED
 C 11 B 5/00 2115-4H
 // C 07 D 311/62 7252-4C
 審査請求 未請求 請求項の数 2 (全4頁)

⑭発明の名称 α -アミラーゼ活性阻害剤

⑮特 願 平1-270228

⑯出 願 平1(1989)10月19日

⑰発 明 者 原 征 彦 静岡県藤枝市南駿河台2-2-7
 ⑱発 明 者 本 田 美 和 静岡県藤枝市瀬古2丁目7-23 アーバンエルシーA202
 ⑲出 願 人 三井農林株式会社 東京都中央区日本橋室町3丁目1番20
 ⑳代 理 人 弁理士 久保田 藤郎

明 細 書

1. 発明の名称

 α -アミラーゼ活性阻害剤

2. 特許請求の範囲

(1) 茶ポリフェノールを有効成分とする α -アミラーゼ活性阻害剤。

(2) 茶ポリフェノールがエピガロカテキンガレート、エピカテキンガレート、エピガロカテキン、エピカテキン、(+)-カテキンおよびこれらの異性体、遊離型テアフラビン、テアフラビンモノガレートA、テアフラビンモノガレートB並びにテアフラビンジガレートの中から選ばれた少なくとも1種の物質である請求項1記載の α -アミラーゼ活性阻害剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は α -アミラーゼ活性阻害剤に関し、詳しくは α -アミラーゼに特異的に作用することによりその活性を阻害する α -アミラーゼ活性阻害剤に関する。

(従来の技術、発明が解決しようとする課題)

『飽食の時代』と呼ばれる現代では肥満やそれに付随する成人病が大きな課題となっており、食餌制限や食物の摂取調節は健康管理のひとつとして重要である。

このような流れの中で食物として吸収されないダイエタリーファイバーが多方面で注目され利用されているが、その作用は肥満を積極的に抑制するものというより、主に発癌物質を含め身体に有害な物質の吸収を調節し、腸の排泄機能を高めるものである。

α -アミラーゼは多糖を加水分解する消化酵素で、ヒトにおいては唾液や膵臓から分泌される。従って、その活性を阻害することにより食慾を適度に満足させつつ肥満を抑制することができ、また糖尿病治療にも効果があると考えられる。現在種々の α -アミラーゼ活性阻害剤が開発されているがその効果は十分なものではなく、また副作用が心配される物も多い。

従って、 α -アミラーゼの活性を阻害し、人体

に対して有害な副作用を有さず、安心して使用できる薬剤の開発が望まれている。

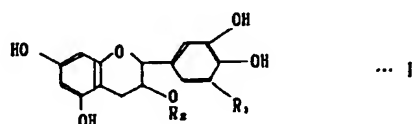
(課題を解決するための手段)

そこで、本発明者は化学合成品でなく、天然物の中から目的とする薬効を有する物質を検索すべく研究を重ねた結果、茶および茶ポリフェノール類に該物質が含まれていることを見出し、本発明に到達した。

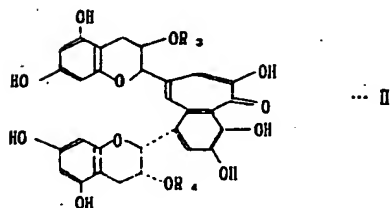
すなわち、本発明は茶ポリフェノール類を主成分とする α -アミラーゼ活性阻害剤を提供するものである。

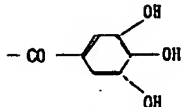
本発明物質 α -アミラーゼ活性阻害剤の主成分である茶ポリフェノール類は下記の一般式Iで表される茶カテキン類と一般式IIで表される茶テアフラビン類である。

一般式



一般式



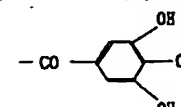
式中、 R_3 および R_4 はHまたは  を示し、 R_3 および R_4 は同じであっても異なっているてもよい。

テアフラビン類を具体的に示すと、以下のものがある。

遊離型テアフラビン

(一般式II中、 $R_3 = H$, $R_4 = H$)



式中、 R_1 はHまたはOHを示し、
 R_2 はHまたは  を示す。

カテキン類を具体的に示すと、以下のものがある。

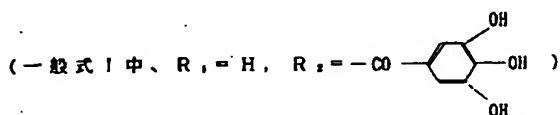
(-) エピカテキン

(一般式I中、 $R_1 = H$, $R_2 = H$)

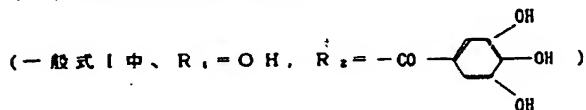
(-) エピガロカテキン

(一般式I中、 $R_1 = OH$, $R_2 = H$)

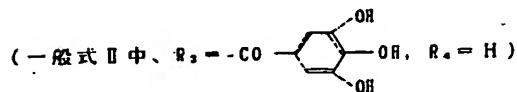
(-) エピカテキンガレート



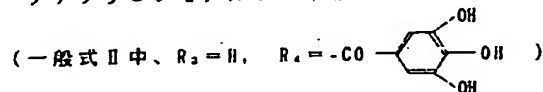
(-) エピガロカテキンガレート



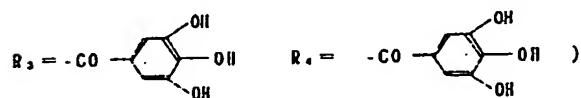
テアフラビンモノガレートA



テアフラビンモノガレートB



テアフラビンジガレート (一般式II中、



上記茶ポリフェノールは茶葉を原料として製造することができ、その製法は特開昭59-219384号公報、同60-13780号公報、同61-130285号公報などに記載されている。

本発明の α -アミラーゼ活性阻害剤を薬剤とする場合あるいは食品等に添加する場合は、上記した主成分である茶ポリフェノールを直接あるいは水、アルコールなどに溶解させて混合すれば良い。その際の消化管内における濃度は $0.1 \mu M \sim 5$ 。

mMとなるようにすることが好ましいが、さらに好ましくは0.5 μ M~1 mMである。

(実施例)

次に、本発明を実施例により説明する。

実施例1

酵素はヒト唾液アミラーゼを用いた(シグマ社製)。

サンプル溶液1230 μ lに酵素溶液(0.44 U/ml緩衝液)150 μ lを加え、37℃で10分間インキュベートした。これに120 μ lの基質溶液(基質:可溶性デンプン、最終濃度:2.0 mg/ml)を加え37℃で反応させた。この反応液を3分毎に200 μ lずつ採取し、生じた還元糖をベンフェル法(P. Bernfeld, *Meth. Enzymol.*, 1, 49(1959))により540 nmで吸光度を測定した。この値をマルトース量に換算し、常法に基づき反応速度を算出した。サンプル溶液の代わりに緩衝液を加えた場合(対照)の反応速度をアミラーゼ活性度100%とし、50%アミラーゼ活性を阻害する濃度を各サンプルについて求めた。結

果を表1に示す。

表1

サ ン プ ル	50%阻害濃度
没 食 子 酸	>>1 mM
エ ビ カ テ キ ン	>>1 mM
エ ビ カ テ キ ン 異 性 体	>>1 mM
エ ビ ガ ロ カ テ キ ン	>>1 mM
エ ビ ガ ロ カ テ キ ン 異 性 体	>>1 mM
エ ビ カ テ キ ン ガ レ ー ト	130 μ M
エ ビ カ テ キ ン ガ レ ー ト 異 性 体	20 μ M
エ ビ ガ ロ カ テ キ ン ガ レ ー ト	260 μ M
エ ビ ガ ロ カ テ キ ン ガ レ ー ト 異 性 体	55 μ M
遊 離 型 テ ア フ ラ ビ ン	18 μ M
テ ア フ ラ ビ ン モ ノ ガ レ ー ト A	1.0 μ M
テ ア フ ラ ビ ン モ ノ ガ レ ー ト B	1.7 μ M
テ ア フ ラ ビ ン ジ ガ レ ー ト	0.6 μ M

表1に示すとおりのカテキン類でもエビカテキン、エビガロカテキン及びそれらの異性体にはアミラーゼ活性阻害能はほとんど無いがその他のカテキン類及びテアフラビン類は強いアミラーゼ活

性阻害能を持つことが確認された。

実施例2

ウィスター系 雄ラット(12週令)を2群に分け、一方に高炭水化物食(対照)を摂取させ、もう一方に高炭水化物食にポリフェノン100(粗カテキン、組成は表2に示す。)を1%添加した飼料を摂取させた。1週間飼育した後の糞をそれぞれ採取し、アミラーゼ活性阻害により糖の吸収が抑制され糞量が増加するか否かを調べた。

飼料組成を表3に、結果を表4に示す。

表2 ポリフェノン100の組成

構成成分(茶カテキン類)	成分比(%)	相対成分比(%)
ガ ロ カ テ キ ン	1.44	1.6
エ ビ ガ ロ カ テ キ ン	17.57	19.3
カ テ キ ン	—	—
エ ビ カ テ キ ン	5.81	6.4
エ ビ ガ ロ カ テ キ ン ガ レ ー ト	53.90	59.1
エ ビ カ テ キ ン ガ レ ー ト	12.51	13.7
	/91.23	/100

表3 飼料組成

	高炭水化物食(対照)	ポリフェノン100添加食
カゼイン	22.0%	22.0%
塩混合	4.0	4.0
コーン油	2.0	2.0
ビタミン混合	1.0	1.0
澱粉粉末	71.0	70.0
ポリフェノン100	—	1.0
	/100	/100

表4 結果

高炭水化物食(対照)	ポリフェノン100添加食
g/day	
1.01	1.78

表4に示すように、高炭水化物食に1%ポリフェノン(粗カテキン)を添加することによって糞量が増加することが確認された。従って、カテキンのアミラーゼ活性阻害作用により糖の吸収量が減少することでダイエタリー・ファイバー的に腸

の排泄作用を促進することが明かとなった。

実施例 3

本発明の α -アミラーゼ活性阻害剤を人体に投与する場合は、通常1口量 0.5～10g、好ましくは2～5g程度を経口的に服用すればよく、そのままあるいは適宜希釈剤を加えて増量し散剤、錠剤、カプセル剤として服用しても良い。食品に添加する場合は、パン、シリアル、麺類、米・いも・とうもろこし等の加工製品、あるいはケーキ、ビスケット、クッキー等の菓子類等の製造時に、0.2～1.0%添加すれば良い。

実施例 4

本発明の α -アミラーゼ活性阻害剤の急性毒性試験を雄1CRマウスを用いて行った。LD₅₀はVan der Waerden法により算出した。結果を表5に示す。

成分名	LD ₅₀ (信頼限界) mg/kg	
	経口投与	腹腔投与
粗カテキン*	2412	—
粗テアフラビン**	—	55.2
エビガロカテキンガレート	—	150

* 粗カテキン組成：表2参照

** 粗テアフラビン組成：下記表6参照

表 6

遊離テアフラビン	10.0 (2)
テアフラビンモノガレート A	22.3
テアフラビンモノガレート B	19.5
テアフラビンジガレート	32.5
(+)-カテキン	0.3
(-)-エピカテキン	1.8
(-)-エピガロカテキンガレート	4.7
(-)-エピガロカテキンガレート異性体	1.0
(-)-エピカテキンガレート	3.9
その他 (テアフラビン異性体等)	4.0

(発明の効果)

本発明の α -アミラーゼ活性阻害剤は、日常相当量飲用されている天然物を主成分とするため、薬剤としてはもとより食品に添加しても人体に対する副作用の心配がなく、低濃度の添加で α -アミラーゼ活性を阻害する。従って、本発明の α -アミラーゼ活性阻害剤は α -アミラーゼ活性阻害に極めて有用である。